UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947-1948 - N° 143

LE CYCLE DU CHOLESTEROL

Les variations physiologiques et physio-pathologiques de la Cholestérolémie

Indications de la Cholino-Thérapie

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Juillet 1948

PAR

A. CORDEBART

Né à St-Maixent (Deux-Sèvres), le 3 Mars 1923

Examinateurs de la thèse :

MM. R. de GRAILLY, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur ..... *Juges.*
SARIC, agrégé ..... *Juges.*
TAYEAU, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE CENTRALE
14, Rue Saint-Siméon, 14

1948

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0086

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947-1948 - N° 143

LE CYCLE DU CHOLESTEROL

Les variations physiologiques et physio-pathologiques de la Cholestérolémie

Indications de la Cholino-Thérapie

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Juillet 1948

PAR

A. CORDEBART

Né à St-Maixent (Deux-Sèvres), le 3 Mars 1923

Examinateurs de la thèse :

MM. R. de GRAILLY, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur.....
SARIC, agrégé.....
TAYEAU, agrégé..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE CENTRALE
14, Rue Saint-Siméon, 14

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ — **ASSESSEUR** : M. CHELLE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ CREYX
Clinique chirurgicale et gynécologique	CHARRIER
Clinique chirurgicale	PAPIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. GIRARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Physiologie	N. .
Médecine générale	BROUSTET SARIC DUBARRY J. TRAISSAC BERGOUIGNAN
Chirurgie générale	MASSÉ MAGENDIE POUYANNE LAUMONIER CHAVANNAZ

	MM.
Obstétrique	MAHON
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Chimie médicale	TAYEAU
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	N...
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	N...
Histologie	MAYER.
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD

MAITRE DE CONFÉRENCES :

Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ
Accouchements	N...
Puériculture	PÉRY
Zoologie et parasitologie	N...
Urologie	N . .
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	N...

	MM.
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	N...
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER
Electro-radiologie	CAILLON

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

À MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

LE DOCTEUR CORDEBART (✻, ✻)

dont la vie quotidienne est pour moi le pur et grave exemple du dévouement professionnel.

A MA MERE

A MA BELLE-MERE

que j'unis dans le même témoignage d'amour filial.

A MA FEMME

en témoignage de fidèle affection.

A MES FRERES ET BEAUX-FRERES

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS LEURET

MEDECIN DES HOPITAUX
CHARGE DE COURS A LA FACULTE
CHEVALIER DE LA LEGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1914-1918
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

qui m'a confié le sujet de cette thèse. Puisse-t-il trouver ici un témoignage des remerciements que je lui dois pour son accueil si paternel et ses conseils si amicaux.

A TOUS MES PROFESSEURS
DES FACULTES DE PARIS ET DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET DE MICROSCOPIE CLINIQUE
MEDECIN DES HOPITAUX
MEDECIN DE LA FONDATION BERGONIE (CENTRE ANTICANCEREUX)
CROIX DES SERVICES MILITAIRES VOLONTAIRES
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Qu'il soit remercié ici pour tous les conseils qu'il a bien voulu nous donner, et pour l'honneur qu'il nous fait.

A MES JUGES

SOMMAIRE

CHAPITRE PREMIER

LE CYCLE DU CHOLESTEROL

Ses parentés chimiques,

Sa répartition dans l'organisme,

Son métabolisme,

Son rôle.

CHAPITRE II

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE LA CHOLESTEROLEMIE.

Le rôle de l'âge, de l'alimentation et de la vie génitale de la femme.

Les variations qu'entraînent les diathèses précipitantes, les maladies infectieuses aiguës et les maladies chroniques.

CHAPITRE III

LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DU CHLORHYDRATE DE CHOLINE.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

LE CYCLE DU CHOLESTEROL

Les variations physiologiques et physio-pathologiques de la Cholestérolémie Indications de la Cholino-Thérapie

CHAPITRE PREMIER

LE CYCLE DU CHOLESTEROL

Les stérols, ou stérines, sont des alcools polycycliques non saturés que les chimistes placent au voisinage des polyterpènes. Ils font partie des lipoïdes non phosphorés, les lécithines étant des lipoïdes phosphorés.

On les divise en deux grandes classes : les stérols animaux ou zoostérols (cholestérol, isocholestérol, etc...) et les stérols végétaux, ou phytostérols (ergosterol, stimagstérol, etc...) de formules chimiques très approchées et qui peuvent se régénérer les uns les autres.

Le cholestérol, qui constitue à peu près en entier les calculs biliaires (d'où son nom : bile solide), a été découvert en 1875 par Conradi. La première étude conséquente remonte à 1815, par Chevreul ; et chaque année apporte de nouvelles pièces à son dossier, tant est grande son importance, sans que soit élucidé pour cela d'une façon précise son métabolisme. Nous nous proposons ici, de passer en revue d'une manière, hélas, fort rapide, les connaissances actuelles à son sujet.

C'est un alcool secondaire, non saturé, tétracyclique, ren-

fermant trois noyaux hexagonaux et un cycle pentagonal. Sa formule chimique, patiemment étudiée, s'établit comme suit :

$$C_{27} H_{45} OH$$

PARENTÉ CHIMIQUE.

Le cholestérol animal s'apparente étroitement :

a) *au coprostérol* ($C_{27} H_{48} O$) que l'on trouve en quantités abondantes dans les féces. Il provient de la réduction du cholestérol biliaire sous l'influence des bactéries du tube intestinal. C'est la principale forme d'élimination du cholestérol organique.

b) *aux oxycholesterines*, qui dérivent de lui par oxydation et sont le terme intermédiaire entre le cholestérol et les acides biliaires. Elles existent dans le sang et dans de nombreux tissus, mais font complètement défaut dans le foie et la bile.

c) *aux acides biliaires :* l'acide cholalique ou cholique ($C_{24} H_{40} O_8$), et ses dérivés immédiats l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique, dérivent de lui par l'intermédiaire de l'acide cholanique et du cholestane. En 1913 A. Grigaut, par l'observation de malades atteints d'ictère par rétention, et par ses expériences de ligature du choledoque, avait mis en évidence la transformation in vivo du cholestérol en acide cholalique par le foie, transformation vérifiée in vitro par la suite.

d) *aux hormones sexuelles*, où l'on aboutit par une simplification progressive de la molécule. Elles sont reliées aux sels biliaires et au cholestérol par le chainon de l'acide lithocholique.

e) aux carbures cancerigenes et en particulier, au *méthylcholanthrène* qui dérive de l'acide desoxycholique.

f) *à l'ergostérol*, qui a le même noyau phénanthrénique et qui se transforme en calciferol (vitamine B_1) par irradiation ultra-violette.

Entre toutes ces substances existe une parenté chimique assez étroite qui était presque complètement inconnue, il y a une dizaine d'années.

RÉPARTITION DANS LES TISSUS ET HUMEURS DE L'ORGANISME.

On trouve du cholestérol à peu près dans tout l'organisme. C'est un élément constituant de tous les tissus, sauf les os et les dents. La proportion que l'on trouve suivant les organes ou les humeurs, est variable et paraît dépendre de la fonction et de la composition chimique du tissu considéré.

Les surrénales, le corps jaune, le cerveau, le foie et le pancréas sont particulièrement riches, ainsi que le poumon et la peau. On le retrouve dans un certain nombre de productions pathologiques : cercle sénile de la cornée, xanthomes, atheromes, tophi goutteux, dépôts péri-articulaires du rhumatisme chronique, calculs biliaires, etc...

Le liquide céphalo-rachidien, l'urine et le liquide d'œdème sont pauvres.

La teneur en cholestérol des hématies est sensiblement fixe et ne paraît pas varier beaucoup au cours des états physiologiques et pathologiques. Cela s'explique d'ailleurs facilement, puisque le globule rouge est une cellule, et comme telle présente une fixité de ses lipoïdes de constitution. Elle est de 1 g. 60 pour 1.000, et tous les auteurs s'accordent à dire qu'elle est constituée uniquement de cholestérol libre.

Par contre, la teneur du sérum en cholestérol, ou *cholesterolemie*, oscille entre 1 g. 50 et 1 g. 80 pour 1.000 avec un taux moyen de 1 gr. 60. Il y a hypercholesterolemie quand ce taux dépasse 1 gr. 80 et hypocholesterolemie quand il est inférieur à 1 gr. 40. Nous aurons l'occasion, par la suite, de signaler quelques états physiologique et pathologique où l'on observe ces variations. Contentons-nous de dire pour le moment que ce taux ne subit que de très faibles oscillations chez un sujet normal.

Ce chiffre est la valeur du *cholestérol total*. Il groupe le *cholesterol libre*, et la forme *esterifiée* par des acides gras à poids moléculaire élevé (palmitate, stéarate et linoleate de cholesterine). On peut admettre, sans entrer dans des détails inu-

tiles pour la présente étude, qu'il y a un tiers de cholestérol libre pour deux tiers de cholestérol estérifié, le rapport des deux étant une constante qui résiste à l'alimentation.

METABOLISME.

Malgré sa présence constante dans tous les organismes animaux, le problème de sa génèse est mal élucidé, et nous sommes réduits à des hypothèses vérifiées par les uns, repoussées par d'autres.

A. — *CHOLESTEROGENESE.*

Il semble en fait, que le cholestérol ait deux origines :

a) *source exogène :* Une alimentation normale apporte quotidiennement 1 gr. environ de cholestérol, sous forme de stérols animaux (jaune d'œuf, cervelle, lait, beurre...) et surtout à l'état de phytosterols (plantes vertes, beurre de cacao, huile, champignons...) .

De nombreux stérols alimentaires se retrouvent inchangés dans les fèces ; c'est le cas notamment du sitosterol (blé, pois...) qui n'est pas absorbé. Mais d'autres ne sont jamais éliminés sous la forme qu'ils revêtent dans les plantes, ce qui prouve que l'organisme, pour pouvoir utiliser le phytosterol, le transforme en cholestérol animal. D'autre part l'augmentation de la ration alimentaire de cholestérol s'accompagne d'une augmentation parallèle de cholestérol sanguin, et la suralimentation par cervelles, jaune d'œufs, etc... aliments riches en cholestérol, entraîne une steatose cholestérique.

Le cholestérol pénètre dans l'économie sous forme d'esters, et c'est sous cette forme qu'on le retrouve dans le canal lymphatique. On peut se demander comment un stérol, substance insoluble dans l'eau, peut franchir les villosités intestinales. Deux facteurs interviennent :

— les lipides, car l'absorption du cholestérol est nulle au cours d'un repas privé de corps gras.

— Les acides et les sels biliaires, en se mélangeant au bol alimentaire au niveau du duodénum, permettent la dissolution du cholestérol, celui-ci est en effet soluble dans les solutions de cholate de soude.

Il semble, en outre, que le cholestérol puisse être formé par oxydation des pigments carotenoïdes, l'oxydation incomplète de carotene chez les tuberculeux pouvant alors expliquer l'hypocholesterolémie constatée chez ces malades.

b) *source endogène*. — Les liens étroits qui relient le cholestérol aux acides biliaires, l'excès de l'élimination sur l'ingestion, l'enrichissement du sang pendant la traversée de tous les organes sauf le poumon, et le maintien d'une cholesterolémie normale malgré un régime pauvre en lipoïdes permettent de penser qu'une partie, au moins, du cholestérol organique est produit par l'individu lui-même.

La propriété d'élaborer les stérols est une fonction générale du cytoplasme, aussi paraît-il assez aléatoire de rechercher quel peut être le tissu producteur, et ceux-ci sont effectivement nombreux. La cholesterogenèse ne serait-elle pas tout simplement une fonction générale de la cellule vivante ?

Les capsules surrénales contiennent 50 gr. pour 1.000 de cholestérol. C'est l'organe humain le plus riche, surtout dans sa zone corticale. Ce chiffre augmente au cours de la grossesse et de l'artério-sclérose notamment, et diminue considérablement dans les tuberculoses évolutives, et chez les animaux qui meurent d'inanition (18 pour 1.000), en ayant une cholesterolémie qui s'élève parfois jusqu'à 2 gr. 50.

Elles paraissent ne jouer qu'un rôle de simple fixateur, libérant les réserves qu'elles entreposent au fur et à mesure des besoins de l'individu, encore est-il fortement discuté.

La rate joue certainement un grand rôle ainsi que le prouvent les travaux d'Abelous et Soula. Son autolyse aseptique, en milieu fluoré, pendant 48 heures, élève sa teneur en cholestérol,

particulièrement s'il y a adjonction de savons alcalins et de sels biliaires. D'autre part, l'injection d'une solution d'acide chlorhydrique à 5 %, dans le duodénum, entraîne une augmentation considérable du cholestérol dans le sang artériel en même temps qu'un accroissement de la teneur en cholestérol de la veine splénique, qui est déjà, à l'état normal, plus élevé de 0 gr. 30 à 1 gr. que celui de l'artère.

Le corps jaune contient 2 à 11 gr. pour 1.000 de cholestérol, mais son rôle est mal élucidé, sa teneur étant très variable. Il semble, à ce sujet, qu'il soit utile de distinguer le cholestérol de constitution cellulaire, remarquablement fixe et toujours le même chez tous les animaux pour un organe déterminé, du cholestérol des enclaves lipoïdiques, qui est sujet à des variations en rapport avec la nature et l'abondance de ces enclaves. Pour Chauffard et Grigaut, le corps jaune serait un foyer d'élaboration temporaire, en rapport direct avec l'hypercholesterolémie prémenstruelle et gravidique.

Le rôle du foie est encore plus mal connu, quoique sans doute très important, celui-ci étant un organe de synthèse, d'estérification et de destruction. L'autolyse aseptique de cet organe prouve qu'il est, après la rate, l'organe le plus cholesterogène. La destruction de la cellule hépatique par des poisons entraîne une hypocholesterolemie. Enfin, la splénectomie, de même que l'injection déchaînante d'acide chlorhydrique, ne provoquent pas d'hypercholesterolemie chez des chiens porteurs d'une ligature ancienne de choledoque, alors qu'elle la provoque si celle-ci est faite depuis moins de 33 jours. Intervient-il en emmagasinant le cholestérol en excès amené par l'alimentation ? Où le fabrique-t-il ?

On tend actuellement à faire jouer un rôle très important au système reticulo-endothélial. Goebel et Gnoinski constatèrent que le blocage de ce système par des injections d'une solution de collargol entraîne une diminution de 38 % du cholestérol sanguin, ce qui montre une participation fort active. D'au

tre part, ce même blocage abaisse encore la diminution du cholestérol sanguin chez les animaux splénectomisés.

B. — *ELIMINATION.*

Le cholestérol s'élimine au niveau des poumons, du foie, et de la peau.

Son élimination rénale est nulle. Le cholestérol n'existe en effet qu'à l'état de traces dans les urines ; et le sang de la veine rénale est plus riche que celui de l'artère.

Au niveau des poumons, Abelous et Soula, ont montré que le sang s'appauvrit en moyenne de 0 gr. 25, si bien que le sang du cœur gauche est moins riche normalement que celui des cavités droites. Si on réalise l'autolyse aseptique de cet organe en ajoutant à 100 gr. d'extrait sec de poumon, 1 gr. 990 de cholestérol, on ne retrouve plus que 0,625 de ce produit au bout de 24 heures et que 0 gr. 315 au bout de 48 heures. On peut admettre que c'est au niveau des poumons que la cholesterolémie atteint son équilibre moyen. Il n'y a pas destruction, mais mobilisation du cholestérol sérique vers les globules, l'inverse se produisant au niveau des tissus.

Au niveau du foie, l'élimination se fait sous deux formes :

a) du cholestérol que l'on retrouve dans les fèces à l'état de coprosterol ;

b) des acides biliaires, dérivés, à propos desquels on a pu parler d'un véritable cycle entero-hépatique, ceux-ci étant repris par la circulation lymphatique au niveau de l'intestin. Alors que la ligature du choledoque et les ictères avec décoloration des selles s'accompagnent d'hypercholestérolémie, sans qu'il y ait pour cela augmentation de la teneur en cholestérol des autres organes, la fistule biliaire s'accompagne d'hyporcholestérolémie.

La peau paraît également jouer un rôle, l'élimination à ce niveau se faisant à l'état d'esters. On sait, d'ailleurs, la fréquence des productions pathologiques de cholestérol à ce niveau.

C. — *REGULATION.*

Nous avons vu que la cholesterolémie, pour un même individu, était une constante. Un mécanisme régulateur doit donc entrer en jeu : il est composé des glandes à sécrétion interne, et du jeu des équilibres physiques des constituants du plasma.

a) *Les glandes endocrines :* le pancréas, par son insuline. La pancréatectomie supprime, en effet, non seulement le pouvoir cholesterolytique propre de cet organe, mais diminue de ce fait même la cholesterolyse hépatique. Les injections d'insuline, ont, par ailleurs, une action favorable sur la lyse des xanthomes.

— La rate ; la splénectomie élève momentanément la cholesterolémie.

— Les capsules surrénales : la double surrenaléctomie entraîne une diminution marquée de tous les stérols, disparition qui n'apparaît pas lorsqu'on pratique des injections hormonales.

— Les glandes sexuelles : La cholestérolémie augmente pendant la grossesse et au moment de la castration masculine.

b) *Le tonus vago-sympathique* : Son rôle est mal élucidé. Signalons que la cholesterolémie est variable en cas de vagotonie, et fixe en cas de sympathicotonie ; qu'elle s'élève secondairement, après une période d'hypocholesterolémie, lorsqu'on excite le sympathique par l'adrénaline ou le para-sympathique par la pilocarpine.

c) *Equilibre physique des constituants du plasma :* Au cours de la traversée pulmonaire, les hématies s'enrichissent en cholestérol aux dépends du sérum ainsi que le montrent les analyses pratiquées dans le sang des vaisseaux en deçà de cet organe. Il y a fixation et migration du cholestérol plasmatique vers les globules et non destruction dans les capillaires pulmonaires comme pour les graisses (lipodièrese pulmonaire de Roger et Binet), la teneur du sang total n'étant pas modifié.

Bugnard ayant montré que la coagulation du sang s'accompagne d'un passage de cholestérol des globules vers le plasma

et ayant attribué ce fait à une modification du p H, généralisé et dit : que toute baisse du pH s'accompagne d'un échange de cholestérol dans le sens globules-plasma, et qu'inversement toute augmentation du pH entraîne un échange du plasma vers les globules.

Au niveau des poumons, ces modifications de P. H. dépendent de la dissociation du CO_2 en présence d'insuline, la pancréatectomie supprimant expérimentalement la migration cholestérolique. Toute tendance à l'alcalose gazeuse enrichit les globules aux dépends du plasma.

Et inversement, toute tendance à l'acidose gazeuse enrichit le plasma aux dépends des globules. Au niveau des tissus, le phénomène inverse se produit en effet, il y a migration du cholestérol globulaire vers le plasma, en présence, semble-t-il, d'une hormone splénique. Il y a du reste, augmentation du volume de la rate au cours du travail musculaire.

ROLE DU CHOLESTEROL ORGANIQUE.

Le cholestérol a été longtemps considéré comme une substance excrémentielle, mais il est démontré actuellement qu'il constitue un important moyen de défense de notre organisme contre de nombreuses toxines grâce à son groupement hydroxyle qui lui permet de fixer un grand nombre de poisons.

a) Il agit comme *antitoxique :* ce rôle lui a été reconnu expérimentalement vis-à-vis du venin de serpent, de la tuberculine, de la toxine botulinique, etc... Cette action s'exerce électivement sur le contenu intestinal : déversé par la bile dans le tube intestinal, le cholestérol neutralise tant les toxines alimentaires que celles fournies par les micro-organismes qui y pullulent.

b) Il agit comme *antihémolytique*, vis-à-vis de tous les agents hémolytiques, qu'ils soient physiques (eau distillée), chimiques (savons, saponine, venins), ou biologiques (toxines). Il y a combinaison de cholestérol avec l'agent hémolytique (Lu-

mière) ou absorption qui donne naissance à des complexes insolubles (Ranson). Il agit également en augmentant la résistance propre de l'hématie (Lumière). Il y a une certaine corrélation entre son taux et le pouvoir antihémolytique du sérum : plus la cholestérolémie est élevée, et plus le pouvoir antihémolytique du sérum s'en trouve accru (Flandin).

c) Il a un rôle tout à fait spécial de *soutien* et *d'isolant de la matière nerveuse* (Minovici). La matière nerveuse a une teneur très élevée en cholestérol, surtout la substance blanche qui est exclusivement composée de fibres conductrices du courant nerveux, alors qu'il est en quantité très faible dans la substance grise.

d) Il joue un rôle très important dans *la teneur en eau des tissus*. Si les stérols ne sont pas miscibles à l'eau, ils en sont très avides, et, en particulier, la capacité d'absorption du cholestérol paraît bien conditionner son état et ses rapports avec l'eau dans les tissus. Chaque cellule vivante paraît limitée par une membrane composée de phosphatides et de cholestérol, qui règle la pénétration de l'eau dans les cellules (perméabilité cellulaire) et de certains produits, les anesthésiques notamment.

D'autre part Mayer et Schaffer considèrent le protoplasma, comme un mélange d'albumine, de cholestérol et d'eau, dans des proportions, ou constantes cellulaires, qui définissent un type cellulaire et tissulaire déterminé. Chacune des constantes peut définir le tissu donné ; la teneur en eau d'un même tissu est, en effet, constante à travers toute la série animale, et par conséquent caractéristique de ce tissu. Quant aux lipoïdes, ce n'est pas la teneur absolue du tissu en cholestérol statique (il ne faut tenir aucun compte des enclaves) qui est une constante, mais le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acide gras}}$, ou coefficient lipocytique de Mayer et Scheffer, ou constante lipémique de Terroine. La richesse en eau d'un tissu est directement proportionnelle à ce coefficient, elle s'élève d'autant plus que ce coefficient est plus grand. De

même, la quantité maxima d'eau qu'un tissu est susceptible d'absorber est en rapport avec ce coefficient.

Mais si l'eau, en contact avec les tissus, se trouve chargée de sels, c'est-à-dire, si intervient un electrolyte, le phénomène inverse se produit : plus le coefficient lipocytique est élevé, plus l'hydrophilie est faible. Lorsque les solutions employées sont complexes et se rapprochent de la constitution chimique du sang, la loi est de nouveau vérifiée.

Restent à étudier le rapport du cholestérol avec les albumines tissulaires, relations mal connues à l'heure présente. Marcheboeuf et Walh ont remarqué qu'une quantité constante de lipides sanguins était entraînée par les albumines du sérum lors de leur précipitation par le sulfate d'ammonium. C'est l'index lipo-albuminique, qui fait aujourd'hui partie de la symptomatologie des néphroses lipoïdiques. Normalement inférieur à 10, le complexe lecitho-stero-protéinique (substance A9) de cet index est considérablement augmenté dans cette affection.

CHAPITRE II

Variations physiologiques et physio-pathologiques de la Cholestérolémie

La teneur du sang en cholestérol présente des variations d'une si faible amplitude chez un sujet en parfaite santé que la plupart des auteurs considèrent la cholestérolémie comme une constante sanguine. Nous avons vu en cours du précédent chapitre, quels pouvaient être les mécanismes régulateurs.

Mais dans un certain nombre d'affections, ce mécanisme est déréglé dans un ou plusieurs de ses facteurs, et la cholestérolémie subit des modifications considérables en augmentation ou en diminution.

A. — *VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES :*

L'âge est un premier facteur normal de variation. Faible chez le nourrisson, le taux du cholestérol s'élève progressivement jusqu'à 1 gr. 60 en moyenne chez l'homme adulte et 2 gr. 06 chez la femme.

L'hypercholesterolémie, chez tous les sujets ayant dépassé 70 ans, est de règle (Parhon) ; elle atteint de 1 gr. 80 à 2 gr. 25 et même au-delà. On a même voulu établir un certain parallèlisme entre le degré de vieillissement de l'individu, et le taux de la cholestérolémie, cette valeur étant augmentée dans un certain nombre de maladies fréquentes à cette période de la vie (artério-sclérose, athérome...) L'état hépatique un peu déficient des

vieillards pourrait expliquer par un défaut d'élimination la haute teneur en cholestérol du sérum accumulé par des processus divers et mal connus, venant selon certains d'une hyperactivité surrénale (Chauffard, Mac Nee...), selon d'autres d'une grosse desassimilation cellulaire (Argaud et Soula) peut-être d'un certain degré d'insuffisance respiratoire et surtout endocrinienne (glandes génitales et thyroïde).

L'alimentation ne joue qu'un rôle secondaire dans les variations du cholestérol sanguin, mais l'absorption d'un repas riche en cholestérine et en graisses accroît d'une façon tout à fait spéciale la cholestérolémie. L'ingestion, par exemple, de deux œufs frais permet, deux heures après, d'enregistrer un relèvement régulier de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 du chiffre précédemment établi pour le cholestérol sérique. Nous verrons ultérieurement l'intérêt thérapeutique de cette constatation.

L'inanition entraîne une baisse de la cholestérolémie jusqu'à la mort, mais celle-ci se maintient très longtemps à une teneur normale, et même au-dessus de la norme par l'utilisation des enclaves cholestéroliques des tissus et, en particulier, des surrénales, la teneur de celle-ci n'étant plus que de 18 pour 1.000 au lieu de 50 chez les animaux qui meurent d'inanition.

La soif entraîne une très légère hypercholestérolémie.

Le repos, le travail musculaire, la prédisposition constitutionnelle vers l'hypersthémie ou l'asthénie, le sommeil peuvent agir sur la cholestérolémie, mais ces oscillations sont très faibles.

C'est *la vie génitale de la femme* qui paraît entraîner les variations physiologiques les plus importantes.

a) *pendant la période menstruelle* : la cholestérolémie augmente le 4^{me} ou le 5^{me} jour qui précède les règles, redescend lentement, s'accroît de nouveau au moment de l'écoulement sanguin pour redescendre au chiffre normal deux jours après les règles. Cette évolution se produirait également chez les aménorrhéiques.

b) *pendant la grossesse* : Dans un très grand nombre de

cas, il y a hypercholestérolémie au cours de la gestation. Chauffard, Grigaut et G. Laroche indiquent un chiffre moyen de 2 gr. 50 en fin de grossesse, alors que le taux extra-gravidique oscille chez une femme normale, en dehors des règles, autour de 2 gr. 06. Cette augmentation du cholestérol sérique est particulièrement manifeste au cours des deux derniers mois, encore que non absolument constante puisque 6 pour 100 environ des femmes ont une cholestérolémie inférieure à 2 gr.

La courbe du cholestérol s'élève, selon Mauriac, dès le début, avec un fléchissement léger au cours des 3me et 4me mois ; pour Tyler, cette élévation est progressive du 3me mois jusqu'au terme.

Pendant le travail, l'hypercholestérolémie augmente encore. Après l'accouchement, il y a une baisse brusque, ramenant le taux du cholestérol sanguin au voisinage de la normale ; l'hypercholestérolémie réapparaît ensuite graduellement pour atteindre une valeur maxima du 7me au 10me jours du post-partum et redescendre ensuite à la norme en quelques semaines, plus exactement vers la fin du deuxième mois qui suit l'accouchement.

A côté de cette augmentation de la teneur en cholestérol du sérum, existe une perte de cholestérol par l'organisme. L'augmentation de la valeur sanguine et la perte plus élevée par les emunctoires paraissent être dûs à une mobilisation anormale des rols. Quelles en sont les causes ?

Serait-elle fonction de l'hypertrophie surrénalienne gravidique (Chauffard), mais la cortico surrénale joue le rôle de réserve. Le corps jaune ? Mais celui-ci est en régression au moment où l'hypercholestérolémie est la plus marquée. Le placenta ? Mais sa teneur est voisine de celle des autres tissus, ce qui écarte l'hypothèse d'une cholesterogenèse placentaire. Elle pourrait relever d'une petite insuffisance hépatique. Elle pourrait être une réaction de protection contre une intoxication gravidique, mal définie d'ailleurs.

M. Vignes pense qu'elle est la conséquence d'un appel de

l'organisme à ses réserves, et qu'il faut la rapprocher de l'hypercholestérolémie du jeune, de la convalescence, des saignées. Il est vraisemblable de rapprocher le comportement du cholestérol de celui de la lécithine. Or, s'il y a hyperlécithémie en cours de la gestation, il y a diminution de la teneur en lécithine de l'individu.

B. — *VARIATIONS PATHOLOGIQUES.*

a) *Diathèses précipitantes :*

Maladies du foie : L'hypercholestérolémie existe dans tous les états qui s'accompagnent de troubles de la sécrétion biliaire. Elle est de règle dans la lithiase biliaire (Chauffard) mais seulement si elle s'accompagne d'ictère ou de rétention hépatique L'étude méthodique de ses variations, chez un même sujet, pourrait même, dans une certaine mesure, autoriser des conclusions pronostiques sur l'action effective des médicaments et d'un régime hypocholestérinimisant (Bricous et Rouzaud).

Chauffard et Grigaut font jouer un rôle important au rapport $\frac{\text{cholesterol}}{\text{sels biliaires}}$ dont la diminution témoigne de l'insuffisance des sels biliaires, entraînant la précipitation du cholestérol. Les temps successifs du processus lithogène seraient alors hypogenèse des sels biliaires, qui sont les principaux agents de solubilisation du cholestérol dans le sérum, d'où rétention sérique du cholestérol et hypercholestérolémie biliaire consécutive. Pour peu qu'il existe une cause de précipitation, il y a formation de calculs.

L'existence d'une infection générale, ou la coexistence de graves lésions hépatiques entravent cette hypercholestérolémie : abcès du foie, angiocholites, cholecystites suppurées etc... L'hypocholestérolémie est un signe d'insuffisance hépatique sérieuse; elle est parallèle à la gravité de l'atteinte du foie.

b) *Terrain arthritique :*

On trouve, de même, dans ses constituants humoraux, une hypercholestérolémie habituelle de 2 à 3 gr.

Il est facile d'en déduire la certitude d'une hypercholestérolémie permanente, et intéressante à établir, chez les migraineux, les obèses, et dans les états dyscrasiques à prédilection articulaire tels que les rhumatismes chroniques et la diathèse urique (Chauffard, Loeper, Lemaire). La présence de cholestérol en grande quantité dans les dépôts péri-articulaires du rhumatisme chronique et dans certains tophi goutteux (Loeper) en est une preuve.

c) *Maladie des vaisseaux :*

— Athérome : Partant du fait que la bouillie athéromateuse a une haute teneur en cholestérine, on a pu obtenir expérimentalement des lésions athéromateuses par l'ingestion de fortes doses de cholestérol ; un traumatisme local favorisa encore la production de ces lésions. Le calcium ne précipite au niveau des lésions que secondairement comme un processus de cicatrisation et presque de défense, et est fixé localement par les stérols. L'ergostérol, irradié par les rayons ultra-violets, acquiert en effet des propriétés de fixateur de Ca.

— Artérites oblitérantes : L'hypercholestérolémie est très marquée surtout dans les artérites diabétiques (M. Labbe). L'augmentation de la teneur en cholestérol des parois artérielles est très accusée, soit qu'il y ait des dépôts cholestérolytiques locaux, soit qu'un œdème pariétal lié aux modifications de l'équilibre hydrique entraîne une hypercholestérolémie locale.

d) *Peau :*

Les xanthomes, xanthelasma, gerontoxon, sont des dépôts de cholestérol au niveau de la peau.

Le cholestérol paraît donc jouer un rôle considérable dans le déterminisme des maladies précipitantes. Une fois l'hypercholestérolémie établie, par un mécanisme mal connu, les manifestations morbides s'enchaînent naturellement et un dépôt de cholestérol se produit en un point de l'organisme : soit dans la vésicule (lithiase) soit dans les vaisseaux (athéromes) soit enfin

au niveau de la peau (xanthome). Mais sous quelle influence se fait cette précipitation ?

— L'infection ? les calculs biliaires ont très souvent un noyau inflammatoire, mais les calculs produits expérimentalement par l'introduction de germes dans les voies biliaires n'ont pas la richesse en cholestérol de calculs de la lithiase.

— Le traumatisme ? qui facilite la production expérimentale des athéromes.

— Un trouble du rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acide gras}}$?

Dans l'état actuel des recherches, tous ces facteurs paraissent intervenir concurremment, plus ou moins suivant l'affection.

B. — *MALADIES INFECTIEUSES AIGUES.*

Dans les infections aiguës (pneumonie franche, fièvre typhoïde, variole) Grigaut a montré que la courbe de cholestérolémie suivait dans une certaine mesure la courbe thermique.

L'hypocholesterolémie est de règle pendant toute la période fébrile des infections aiguës, peut-être parce que le cholestérol se combine aux toxines. Au moment de la convalescence, la courbe de cholesterolémie tend vers la normale ou même vers son dépassement.

Gaujoux pense que ces variations passagères ne présentent qu'un intérêt clinique assez limité. Il semble pourtant exister un certain rapport entre l'intensité du shock infectieux, et l'abaissement du taux du cholestérol sanguin, tandis que l'hypercholestérolémie de la convalescence paraît être plus ou moins accusée suivant l'importance même de l'infection ; à peu près inchangé pour une infection légère, il est très abaissé au cours des infections plus graves, s'élevant au moment de la défervescence ; il est profondément abaissé dans les infections très graves, sans pouvoir jamais présenter d'hypercholestérolémie secondaire.

Rourgeaut et Cabanis ont montré que la vaccination antityphique donnait, au point de vue du cholestérol sanguin, des

courbes superposables à celles que donne la maladie elle-même, l'immunité s'établissant à la période d'hypercholestérolémie qui succède à l'abaissement habituel de cette constante sanguine au cours de l'infection, comme au moment de la vaccination.

Lereboullet a constaté que le taux de cholestérol sanguin s'abaissait pendant la phase aiguë de la diphterie et se relevait avec la guérison ; que la baisse de la cholestérolémie se reproduit chaque fois au cours des accidents sériques et que, plus ceux-ci sont graves, plus la baisse est marquée. Leuret et Traissac, en intoxiquant expérimentalement des animaux par la toxine diphtérique, ont montré l'abaissement progressif et régulier de la cholestérolémie.

L'évolution du cholestérol sanguin est parallèle à celles des autres processus réactionnels de l'organisme. C'est ainsi qu'il y a un certain rapport entre la cholestérolémie et le rapport $\frac{\text{monucléaire}}{\text{polynucléaire}}$ ou $\frac{M}{P}$ (Leuret) qui évoluent d'une façon symétrique, qu'il s'agisse de la diphtérie ou de la vaccination immunisante.

L'hypocholestérolémie est de règle dans le paludisme (Ranson et Iscovesco) et elle est particulièrement marquée au cours de la bilieuse hémoglobinurique (de Raymond). Au cours de cette affection, une médication entraînant une élévation rapide du taux du cholestérol entrave immédiatement l'hémolyse.

Il faut rapprocher de cette constatation l'hypocholestérolémie qui accompagne les anémies hémolytiques (Fiessinger), le splenectomie augmentant dans ce cas le taux de cholestérol.

Le cholestérol paraît donc être un témoin fidèle de l'immunité, à moins qu'il ne prenne une part active à l'édification des anticorps et soit par lui-même un processus d'immunisation, ce que nous ne pouvons savoir dans l'état actuel des recherches.

C. — *MALADIES CHRONIQUES. AFFECTIONS GENERALES.*

Maladies de la nutrition :

Bloor signale dans le diabète une hypercholestérolémie

s'associant au trouble métabolique des lipides. Elle serait plus marquée dans le diabète avec dénutrition que dans le diabète gras. Les injections d'insuline réduiraient à la fois l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie (Leuret).

Les rachitiques présentent une cholestérolémie extrêmement basse et la guérison clinique s'accompagne d'une ascension nette de son taux. On sait que l'ergostérol acquiert, par irradiation u.v. des propriétés fixatrices de Ca ; le cholestérol pourrait jouer, peut-être, le rôle de provitamine.

Maladies des glandes endocrines :

Nous avons vu quel rôle jouaient les surrénales dans le métabolisme du cholestérol. Ce rôle est confirmé par la pathologie : la surrénalité infectieuse ou toxique s'accompagne d'hypocholestérolémie et les injections d'extrait cortical actif relèvent ce taux. Au contraire, l'hypercholestérolémie est constante dans les quelques cas, où elle a été recherchée, de surrénalome hypertensif.

La thyroïde jouant un rôle considérable dans les processus de croissance, et les stérols étant regardés comme des principes indispensables à la régénération cellulaire, il était normal de penser que des troubles de l'une devaient accompagner de perturbations pour les autres. Effectivement, un taux de cholestérol élevé se rencontre chez les sujets à métabolisme basal abaissé, et un taux normal ou au-dessous de la norme va de pair avec une élévation du métabolisme basal (Epstein et Lande). Ceci a été vérifié expérimentalement, l'extrait thyroïdien abaissant la cholestérolémie et cliniquement, le traitement thyroïdien de la néphrose lipoïdique et du myxoedeme ayant une action anti-œdémateuse et cholesterolémiante alors que la thyroïdectomie entraîne une élévation du taux du cholestérol tant dans le sang que dans les organes.

Laroche soutient que le pronostic du basedow est plus lié à la baisse du cholestérol sérique qu'au métabolisme basal aug-

menté, qui traduit seulement l'augmentation des combustions organiques.

MM. Labbe et Szczelik opposent à toutes ces opinions leurs constatations dans 34 basedows ; ils ont rencontré 7 fois de l'hypocholestérolémie, 17 fois une cholestérolémie normale et 10 fois de l'hypercholestérolémie.

Métabolisme hydrique.

L'augmentation du cholestérol sérique est de règle dans les néphrites chroniques (Chauffart) et surtout dans la néphrose lipoïdique (Mauriac, Broustet et Traissac) où elle dépasse 2 gr. atteint souvent 15 gr. (Achard).

Au cours de l'intoxication aiguë par l'urane, l'hypercholestérolémie est précoce et fidèle. Elle apparaît dans les premiers jours et suit régulièrement les variations de l'urée. L'injection d'insuline abaisse le cholestérol sanguin en même temps que le glucose, et ceux-ci remontent dès que l'on cesse les injections d'insuline.

Etant donné le rôle presque nul du rein dans le métabolisme des stérols, ces modifications pourraient bien être dûes plus à des lésions hépatiques (néphrites chroniques) ou thyroïdiennes (néphrose) qu'à une lésion rénale.

Ces constatations ont amené les auteurs à envisager son rôle probable dans la pathogénie des œdèmes. La richesse en eau d'un tissu donné, son hydropisie sont directement proportionnels, nous l'avons vu, au coefficient lipocytique $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acide gras}}$. Or ce rapport est particulièrement élevé au cours de la néphrite hydrogène (Achard).

CHOLESTEROL ET CANCER.

Les tissus cancéreux renferment une teneur anormalement élevée en cholestérol (Roffo) et substances œstrogènes. D'autre part, l'urine des sujets cancéreux renferme environ dix fois plus de cholestérol que celle des sujets normaux.

Si nous rappelons que la folliculine facilite le développe-

ment du cancer de la mamelle chez la souris (Lacassagne) ; — qu'expérimentalement, un régime alimentaire dépourvu de graisses et accompagné d'un traitement choleste rinémisant retarde le développement des greffes cancéreuses, qui n'atteignent jamais le volume qu'ont les tumeurs des animaux de contrôle, et que ces résultats sont d'autant plus accentués que la méthode inhibitrice de la production de la cholestérine est instituée plus tôt ; — que la transformation d'une tumeur bénigne en tumeur maligne s'accompagne, chez l'animal d'expérience, d'une hypercholesterolémie progressive alors que l'extirpation d'une greffe ou l'ablation d'une tumeur provoque immédiatement une baisse définitive ou provisoire du taux du cholestérol, nous pouvons dire :

— que la suppression de la tumeur inhibe la progression de la cholestérolémie ;

— et vice-versa que la suppression de la cholestérine (par médication, régime...) inhibe le développement de la tumeur.

D'autres constatations ont du reste été faites suivant lesquelles le taux du cholestérol sérique varierait selon l'évolution favorable ou défavorable, rapide ou lente de la tumeur. C'est ainsi qe les tumeurs sarcomateuses provoqueraient une hypercholestérolémie moins marquée que les tumeurs épithéliales, la dose du cholestérol augmentant progressivement en même temps que la malignité ou les métastases s'intensifieraient.

Certains carbures cancérigènes, en particulier le 1-2 benzopyrène et le 5 : 6 cyclopenteno 1/2 benzanthracène, ont des propriétés œstrogènes voisines de celles de la folliculine (Cook, Doods et Hewett). Or chimiquement ces corps possèdent un noyau phenanthrénique qui les apparente aux hormones sexuelles et au cholestérol.

Partant de cette observation, Cook et Haslewood d'une part, Wieland et Dane d'autre part, réussirent à préparer en 1923 un hydrocarbure polycyclique doué de propriétés cancérigènes extrêmement puissantes, à partir d'un hydrocarbure dé-

rivé que l'acide désoxycholique : c'est *le méthyl-cholanthrène* qui s'apparente chimiquement aux autres carbures cancérigènes précédemment connus.

Comme les méthodes employées pour le préparer comportent uniquement des réactions qui se produisent constamment dans les tissus vivants ; — comme la cholestérolémie est constamment augmentée chez l'animal cancérisé expérimentalement; — comme la folliculine joue un rôle dans le développement de certaines tumeurs malignes, il y a lieu de penser que, peut-être, les stérols sont un des agents de la cancérisation de l'individu.

TUBERCULOSE.

Nous avons vu, à propos des maladies infectieuses, l'action évidente du cholestérol contre l'état d'anergie de l'organisme, puisqu'il excite et favorise l'état allergique, à moins qu'il n'en soit que le témoin. Il était particulièrement important de savoir ce que devenait la cholestérolémie dans une maladie aussi anergisante que la tuberculose. Certains auteurs ayant signalé la baisse constante de cholestérol sanguin chez les tuberculeux évolutifs des recherches extrêmement intéressantes furent entreprises sur ce sujet, notamment à Bordeaux (Carles, Leuret, Pery).

« Dans la tuberculose pulmonaire fibreuse et fibro-caséeuse à évolution discrète, il existe une hypercholestérolémie qui est plus évidente et plus accentuée quand les lésions sont inactives et non évolutives ». Dans la tuberculose fibro-caséeuse, il y a une hypocholestérolémie toutes les fois que les lésions sont évolutives.

« L'hypercholestérolémie indique un état de défense bien développé, l'inactivité et la non évolution des lésions pulmonaires ; elle est d'un bon pronostic. L'hypocholestérolémie prouve, au contraire, une résistance déficiente, l'activité et l'évolution des lésions ; elle est d'un pronostic grave » (Leuret). Ce n'est pas là, l'avis de tous les auteurs qui se sont penchés sur cette question, et certains s'opposent à des conclusions aussi catégoriques

allant même jusqu'à affirmer que « la cholestérolémie varie chez les tuberculeux dans les limites normales, et qu'elle n'est fonction ni de la forme anatomo-clinique, ni de l'évolution de la maladie » ou qu' « on ne peut tirer de sa valeur ni aucune indication pronostique, ni aucun renseignement sur l'activité des lésions ».

Dans la réalité, il semble qu'il faille se tenir aux conclusions de Polu ou de Gaujoux sur ce sujet.

— Fréquence de l'hypocholestérolémie habituelle rencontrée chez presque tous les tuberculeux. Une hypocholestérolémie même marquée, mais passagère, ne s'accompagne pas forcément d'une évolution défavorable.

— Un taux élevé, observé à titre permanent et en dehors de toute médication hypercholestérolémisante, chez un tuberculeux est un signe favorable à enregistrer.

— Certaines préparations riches en cholestérol, certaine médication cholestérolémisante, une alimentation riche en cholestérol, peuvent élever le taux de la cholestérolémie, l'orientation favorable du processus tuberculeux ne s'ensuit pas de façon constante malheureusement. J'ajouterai qu'il est très souvent amélioré.

— L'établissement de véritables courbes cholestérolémiques chez des bacillaires évolutifs mérite d'être consulté au même titre que le contrôle radiographique régulier, l'examen répété et successif des crachats (recherche de B.K.).

Comment expliquer les variations du cholestérol au cours de la tuberculose ? Certains expliquent l'hypocholestérolémie par l'action antitoxique du cholestérol à l'égard de la tuberculine ; pour d'autres, la production et l'assimilation du cholestérol sont moindres par suite de l'imprégnation des glandes endocrines par la toxine bacillaire (explicable par la sclerose surrénale des tuberculoses chroniques). Les uns ne voient là qu'un phénomène général commun à toutes les infections, et ne trouvent aucune relation directe entre la tuberculisation et la chute

du cholestérol sanguin. Les autres font jouer un rôle important aux perturbations de la ventilation pulmonaire chez les tuberculeux, le tissu pulmonaire normal jouant un rôle considérable dans le métabolisme du cholestérol. D'autres font intervenir la fixation du cholestérol au niveau du poumon pour neutraliser les acides gras; on sait que le bacile de Koch est entouré d'une membrane lipidique.

Où est la vérité ? La question n'est pas résolue, mais il peut paraître logique de penser qu'aux périodes évolutives, à une hypogenèse du cholestérol s'ajoute une utilisation massive de celui-ci pour neutraliser les toxines, d'où une période d'hypocholestérolémie. Tout étant rentré dans l'ordre, les bacilles se trouvant englobés par des précipitations calciques, par exemple, fixées localement grâce au cholestérol, la cholestérolémie s'accroît les besoins étant moindres.

De cette longue énumération, de ce catalogue important, que retenir ?

Que l'hypercholestérolémie est constante dans toutes les affections qui s'accompagnent de précipitation en un point ou en un autre de l'organisme, ou de rétention hydrique.

Qu'elle est, dans les maladies infectieuses aiguës, le témoin de la guérison et de l'immunité ?

Que, dans les affections chroniques, elle signe, en général, l'évolution favorable du processus réactionnel de l'organisme.

Au contraire, que l'hypocholestérolémie est constante à la période d'état des maladies infectieuses.

Qu'elle est de règle dans les affections hémolytiques.

Qu'elle est constante chez les animaux atteints de tumeurs malignes ; un ensemble de faits assez impressionnants permet de supposer que les stérols jouent peut-être un rôle dans la genèse des cancers.

Qu'elle signe l'évolution défavorable dans le processus tuberculeux.

CHAPITRE III

Les indications thérapeutiques du chlorhydrate de choline

I. — *RAPPEL PHARMACOLOGIQUE.*

1° *Qu'est-ce que la choline ?*

Isolé en 1862 par Stecker à partir de la bile, synthétisé par Wurtz en 1867, l'hydrate de tri-méthyl-oxyethyl-ammonium, ou choline, est un amino-alcool très fréquent dans le règne végétal et dans de nombreux organes animaux, soit à l'état libre, soit sous forme de combinaisons non lipidiques. Elle est un constituant essentiel de lécithines.

La choline forme de nombreux sels, dont les plus répandus et les plus faciles à manier sont l'hyposulfite de choline, et le chlorhydrate de choline. Ce dernier se présente sous forme d'aiguilles déliquescentes, incolores, à odeur aminée. Ses solutions sont stables, surtout en présence d'alcool.

2° *Elimination.*

Il semble, d'une part que la choline s'élimine assez rapidement par l'urine, et ne s'accumule pas dans l'organisme (Leuret), tout en ayant une durée d'élimination suffisamment prolongée pour éviter l'administration journalière du produit (Wrede et Bruch, Leuret et Pery);

et d'autre part, qu'une partie du médicament injecté soit

fixée sur le foyer pathologique et éliminée avec ses sécrétions. On la retrouve, en effet, systématiquement dans l'expectoration et le pus de tuberculeux soumis à cette thérapeutique (Leuret et Pery).

3° *Toxicité.*

La choline pure n'est pas toxique. Expérimentalement, le cobaye supporte des doses de 0,25 par kilos, sans troubles, alors qu'une dose égale d'une choline impure (triméthylamine) cause sa mort en 25 à 40 minutes.

II. — *RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.*

a) *Péristaltisme intestinal.*

La choline a une action excitante sur la musculature lisse en général. Elle est considérée comme l'hormone du péristaltisme intestinal, dont elle augmente les contractions au contraire de l'adrénaline qui provoque un relâchement. A ce titre, elle a été préconisée avec succès dans divers états d'atonie gastro-intestinale.

b) *Sécrétions.*

C'est un excitant de toutes les sécrétions (Desgrez). Elle augmente la sécrétion salivaire du chien, mais ce ptyalisme n'a pas été retrouvé chez les sujets traités.

Elle a une action certaine sur les sécrétions biliaires et pancréatiques, traduite cliniquement par le retour de l'appétit, plus spécialement marqué pour les corps gras, l'amélioration de la nutrition (nette augmentation de la courbe de poids), et expérimentalement par l'augmentation qualitative et quantitative de la sécrétion pancréatique (Zunz), accompagnée d'une hypertrophie pancréatique (Tarello).

Fait paradoxal, en apparence seulement, on note une atténuation sinon la disparition des crises de transpiration chez les

tuberculeux traités. Ce symptôme favorable est probablement dû à une désintoxication de l'organisme (Leuret).

c) *Pression sanguine.*

C'est là une question particulièrement discutée. Elle est vaso-dilatatrice et hypotensive pour Desgrez, Villaret, Justin-Besançon, Cachera. Cette hypotension s'accompagne de bradycardie passagère et d'un effet légèrement constricteur sur les vaisseaux périphériques pour Susanne ; après vagotonie, elle déclancherait une hypertension, sauf en cas d'atropinisation préalable.

Au contraire, Busquet et Pachon, Carles et Leuret en font un hypersystolique à action durable, qui élève la tension dans ses trois termes, maxima, minima et amplitude des oscillations, mais il y a une certaine accoutumance.

Exerce-t-elle une action antagoniste à celle de l'adrénaline ? (Gautrelet, Tsutaro Tanake), action qui serait accrue par éthérification de sa fonction alcool pour les acides gras inférieurs ou au contraire déclanche-t-elle une hypersécrétion adrénalique (Hamet) ? Y aurait-il tout simplement désintoxication de l'organisme par le cholestérol dont la teneur sanguine est augmentée par la choline ? (Merlati). On sait combien vaso-dilatatrices sont les toxines tuberculeuses.

d) *Glycémie.*

L'action de la choline paraît régulatrice chez l'homme, augmentant ou diminuant l'insuffisance ou l'excès de la glycémie (Leuret). Elle s'oppose sur ce point, comme dans d'autres, à l'adrénaline, car elle diminue la glycogénolyse adrénalinique (Tsutaro Tanake). Elle paraît ne pas mobiliser l'insuline, mais augmenter la consommation de sucre artériel par les tissus tout en facilitant en même temps l'abandon de sucre par les tissus en sang veineux (Seilackowa).

e) *Hématopoïèse.*

La choline augmente le nombre des globules rouges et leur richesse en hémoglobine. La réaction est quelquefois rapide et passagère (une à deux heures). Elle exige des quantités relativement élevées (0 gr. 20 trois fois par jour).

III. — *CHOLINE ET CHOLESTEROLEMIE.*

L'injection de choline déclanche une augmentation passagère, lente et progressive, de 0 gr. 10 environ, de la teneur du sang en cholestérol. Cette augmentation est sensible dès l'heure qui suit l'injection, persiste 36 heures après et devient à la longue permanente, dans quelques cas même, définitive.

Cette augmentation porte sur le cholestérol total pendant toute la durée de l'expérience, avec, en général, augmentation du cholestérol libre, au début, qui retombe ensuite à sa valeur initiale, pour parfois s'abaisser au-dessous de cette valeur, tandis que le cholestérol estérifié s'accroît à son tour.

Cette hypercholestérolémie post-cholinique est surtout marquée chez les sujets déficients. Elle favorise la nutrition et la respiration tissulaire et par conséquent accroît leur vitalité, grâce à l'échange plasma-globules en plus grande quantité. Elle accroît le pouvoir antitoxique du sérum qui est lié en partie à sa teneur en cholestérol, et lui permet ainsi de mieux lutter contre les toxines (disparition des sueurs dans la tuberculose) et de jouer un rôle antiphylactique mettant ainsi à l'abri des accidents sériques.

Cette hypercholestérolémie paraît dûe à une réduction de la cholestérolyse hépatique et à une augmentation de la cholestérogenèse, probablement splénique et hépatique. Nous avons fait entrevoir quel rôle les hypothèses actuelles faisaient jouer à l'insuline dans la genèse, la lyse et la régulation du cholestérol, et le fait d'une choline, excitante du pancréas et hypercholestérolémiante paraît bien apporter une pierre blanche à ces faits.

La formule leucocytaire se modifie parallèlement à la courbe de la cholestérolémie et la lymphocytose (formule d'infection) est remplacée par une mononucléose (formule d'immunité). Chez les malades présentant une suppuration abondante, cette modification peut faire défaut.

IV. — *LES INDICATIONS DE LA CHOLINE.*

Ainsi la choline augmente la teneur du sang en cholestérol. Aussi paraît-elle indiquée dans tous les états qui s'accompagnent d'hypocholestérolémie, notamment dans la tuberculose et dans les maladies hémolytiques, et dans les injections de sérum, pour éviter les chocs anaphylactiques.

a) *Cholinothérapie de la tuberculose.*

Nous avons vu les relations de la courbe de cholestérolémie avec la tuberculose, montrant qu'elle est d'autant plus basse que l'état général est plus mauvais, ou la fièvre plus élevée, alors qu'elle est normale chez les tuberculeux non évolutifs. Il paraît intéressant de rapprocher un certain nombre d'observations :

— La négativité des réactions oculaires et intra-dermiques lorsqu'on ajoute à la tuberculine utilisée, du cholestérol, ou lorsqu'on utilise chez le cobaye, le pus d'abcès froids de sujets traités par la choline.

— L'immunité naturelle de certains animaux, dont le chien, vis-à-vis du B.K. ces animaux étant hypercholestérolémiques, alors que le cobaye animal de choix du laboratoire se trouve en bas de l'échelle cholestérolémique.

— L'apparition de troubles tuberculeux graves chez la femme enceinte tant au début de la gestation, où l'organisme est fatigué par le surcroit de travail, qu'au moment des suites de couches, où l'hypercholestélémie physiologique de la gestation tombe se transformant même en hypocholestérolémie ; avec une relative tendance à la stabilisation pendant la deuxième moitié de la gestation.

— Le fait que les sujets dont « le capital vital est puissant », comme les arthritiques, les artério-scléreux ou les lithiasiques restent toute leur vie réfractaires au B.K., où ne font que des accidents curables qui guérissent par fibrose.

Le chlorhydrate de choline est employé en injection sous-cutanée à la dose de 0,02 gramme à jour passé, de façon continue et sans interruption.

Applicable à toutes les formes de tuberculose, même dans les cas désespérés où l'on obtient des résultats impressionnants, cette médication ne comporte, comme contre-indications, que les affections qui s'accompagnent d'hypercholestérolémie et le cancer puisque les stérols jouent peut-être un rôle dans sa genèse. Elle présente le désavantage d'augmenter la qualité des hormones sexuelles et, par conséquent, de ne pouvoir être utilisé chez les sujets ayant fait vœux de chasteté.

Après une exacerbation de tous les symptômes, fait qui est commun à toutes les thérapeutiques médicales de la tuberculose, on voit la température se régulariser, la toux, l'expectoration et les crises sudorales diminuer et même disparaître, l'appétit revenir, l'anémie regresser et le poids augmenter. Les meilleurs effets sont évidemment obtenus aux périodes initiales ; mais à la phase terminale, l'amélioration de la nutrition du malade qui en est la conséquence, lui procure un état d'euphorie et prolonge ses jours de façon étonnante.

A part certains auteurs qui sont nettement adversaires, soit qu'ils aient été effrayés par la violence possible des premières réactions de l'organisme sous l'action du chlorhydrate de choline, soit qu'ils n'aient pas poussé assez loin leur expérimentation, la plupart des praticiens admettent qu'il y a amélioration de l'état général par stabilisation de la température, reprise de l'appétit et augmentation durable de la courbe de poids, même lorsqu'ils lui dénient toute action sur le foyer pathologique.

L'amélioration de la crase sanguine (meilleure formation du sang, ralentissement de la sédimentation globulaire) expli-

que très facilement la régularisation de toutes les autres fonctions de la vie végétative, telle que le retour du sommeil et de l'appétit.

Les résultats les meilleurs et les plus frappants sont obtenus dans les tubercusoles chirurgicales.

Les adénites bacillaires se ramollissent, se fistilusent ; elles se cicatrisent dans des délais très courts.

Les abcès froids présentent, au début du traitement, une poussée congestive avec tension douloureuse ; puis ils s'ouvrent spontanément à l'extérieur, laissant s'écouler par la fistule, un pus fluide, homogène, sans grumeaux, et inactifs : l'inoculer au cobaye ne tuberculise pas l'animal. La cicatrisation de l'orifice d'évacuation est relativement rapide quel que soit l'état et l'âge du sujet.

Les arthrites tuberculeuses sont, elles aussi, remarquablement améliorées par la choline. Dès les premières injections, on note une légère augmentation de la tuméfaction, une augmentation locale des sécrétions qui deviennent moins consistantes et moins purulentes. Ultérieurement la réaction fait place peu à peu aux processus de guérison. Les fongosités diminuent de volume, la douleur à la pression décroit, les tissus se raffermissent. Il faut insister sur le fait que l'on obtient par ce procédé, dans les tuberculoses articulaires, une grande assurance et une relative mobilité.

De toute façon, l'intervention chirurgicale, même pratiquée dans les meilleures conditions, ne peut empêcher ni les rechutes post-opératoires, ni l'extension des processus pathologiques, et l'organisme doit être tout entier rendu résistant à la tuberculose pour triompher. Aussi y a-t-il tout lieu d'adjoindre un traitement cholinique à une thérapeutique chirurgicale jugée indispensable.

La proportion des guérisons cliniques, et non anatomiques, est de 22 à 40 % dans la statistique de Leuret et Pery, suivant la nature et la gravité des cas traités. Elle est d'autant meilleure

que l'on a pu avoir recours plus précocément au traitement, l'organisme ayant dans ce cas conservé encore sa puissance défensive.

Nombre	DIAGNOSTIC	Guér.	Amél.	Echec.	
2	Infiltrats	2			3 mois de trait.
1	Typhobacillose		1		
8	Cortico-pleurite	4	3	1	0,40 à 1 gr. choline
26	Tub. pulm. unil. évol.	7	12	7	Doses variées
20	Tub. pulm. bil. évol.	5	7	8	Doses variées
5	Tub. scler. bil.	2	2	1	
4	Pleurésie	1	3		0,20 à 0,60 chol.
1	Pneumo. spont.	1			0,60 choline
1	Pyo-pneumo. bac.		1		
3	Pleuro-périt. bac.		1	2	Cas désespérés
2	Péritonite	1		1	
16	Adénopathie tub. fist. ou non	11	2	3	1 mois à 1 an
2	Pott dorso-lombaire	1	1		
3	Ostéo-arthrite bac. fist.	1	2		
2	Spina ventosa	2			Rare guérison méd.
2	Ostéite tub.		2		
1	Plaie tub. mal. ext.	1			0,30 chol.
1	Tub. art. ferm.		1		
2	Abcès froids	2			2 mois et 1 an
1	Orchi-Epidydimite bacillaire	1			
2	Tub. urinaire	1	1		2 gr. 50 chol.
4	Lupus	3		1	0,60 et 1 gr. 20 chol.
2	Laryngite bac.	2			0,30 chol.

Cette thérapeutique n'est pas spécifique de la tuberculose. La choline n'a probablement in vivo aucune action directe sur le bacille ? Elle n'agit qu'en augmentant ou en rétablissant les moyens de défense normaux de l'organisme, à la façon d'une

cure d'air, d'alimentation et de repos, mais de façon beaucoup plus régulière et plus rapide. Elle permet peut-être la fixation de sels calciques au niveau des lésions, dans un processus semblable à celui de la production des athéromes, le cholestérol agissant comme pro-vitamine. D'autre part, l'augmentation du cholestérol sanguin permet la neutralisation meilleure de la toxine de B.K. qui se fixe sur lui comme un antigène sur un anticorps.

La choline ne doit pas être considérée comme un remède exclusif dispensant des autres procédés de traitement. Elle ne contre-indique ni ne s'oppose à l'emploi des armes thérapeutiques généralement utilisées. Elle rend seulement leur action plus précise, plus rapide et plus durable. Une cure de grand air, une alimentation riche, apportant de la cholestérine (œufs, cervelles, laitages) sont ses compléments indispensables mais se méfier d'une insuffisance hépatique possible. On pourra ajouter, avec réussites certaines, du glycérophosphate de chaux, les stérols étant fixateurs organiques de calcium.

L'absence de contre-indications, la possibilité qu'il y a de continuer, sans interruption le traitement comme méthode de complément à côté d'autres thérapeutiques, la fréquence des résultats favorables obtenus sont autant de raisons qui militent en faveur de son emploi comme curatif, ou si les résultats ne paraissent pas assez satisfaisant par son emploi exclusif, comme tonique.

B. — *CHOLINOTHERAPIE DES AFFECTIONS HEMOLYTIQUES.*

Aucun essai n'a été fait dans les anémies hémolytiques, mais la splenectomie pratiquée entraîne un relèvement de la cholestérolémie. Par contre, de Raymond a obtenu des résultats particulièrement intéressants dans la bilieuse hemoglobimurique, et a montré, qu'à ce titre, la choline devait être associée au traitement quinique dans le paludisme aigü ou chronique. Sur

50 cas traités, il n'y a eu, par ce moyen, qu'une mortalité de moins de 10 % alors qu'elle atteignait de 25 à 30 % avant l'utilisation d'une telle thérapeutique.

C. — *CHOLINO-PREVENTION DE L'ANAPHYLAXIE.*

A. Lumière a montré que l'hypercholestérolémie mettait les animaux à l'abri des réactions anaphylactiques alors que les animaux témoins présentaient toujours un choc extrêmement sévère et mortel dans la moitié des cas.

Le traitement cholinique paraît, de même, mettre à l'abri des accidents uniques. Au cours d'une épidémie de diphtérie, dix enfants qui avaient subi un traitement par la choline pour des raisons diverses, n'ont présenté aucun accident sérique, malgré des doses élevées de sérum non purifié qui leur ont été appliquées (Leuret).

D. — *AUTRES INDICATIONS DE LA CHOLINOTHERAPIE.*

On peut envisager d'utiliser la choline dans la thérapeutique des anémies secondaires, à la suite des travaux de Kessler & Pal.

Nous avons signalé son utilisation dans les états d'atonie gastro-intestinal post-opératoires. On l'a préconisé également dans les cas d'innapétence, de dyspepsie nerveuse, et des résultats intéressants ont été obtenus dans l'anorexie mentale grâce à la sensation de faim impérative qu'elle provoque.

Elle est utilisée en ionisation dans le vertige de meniere type vertige-névralgie, et dans les surdités à type labyrinthique, à condition qu'ils soient d'apparitions récentes.

CONCLUSION

1° Le cholestérol, qui s'apparente étroitement au coprostérol, aux acides biliaires, aux hormones sexuelles, à l'ergostérol et aux carbures cancérigénes, est présent dans tous les tissus à des taux variant avec leurs fonctions et leur composition chimique. Son taux dans le sérum, ou cholestérolémie, est constant et oscille entre 1 gr. 50 et 1 gr. 80.

2° Le cholestérol a une origine exogéne (aliments) et une origine endogéne, mal connue malgré les nombreuses études faites à ce sujet. La cholestérogénese est une fonction générale du protoplasma.

3° Par son groupe hydroxyle, il possède des propriétés antitoxiques et antihémolytiques très importantes. La cholestérolémie baisse à la période d'état des maladies infectieuses, dans les affections hémolytiques et au cours des périodes évolutives de la tuberculose. Elle se relève au moment de la convalescence ou de la stabilisation des lésions, paraissant être un témoin fidèle de l'immunité.

4° La cholestérolémie est très élevée dans toutes les affections de la diathèse précipitante (Loeper et Debray) et dans la grossesse (Chauffart et Grigaut).

5° Le cholestérol paraît jouer un rôle dans la genèse du cancer (Roffo).

6° Le chlorhydrate de choline augmente la cholestérogènese et diminue la cholestérolyse. Il est indiqué dans tous les états qui s'accompagnent d'hypocholestérolémie.

7° Dans la tuberculose, le chlorhydrate de choline est utilisé à la dose de 0 gr. 02, en injections sous-cutanées, tous les deux jours, de façon continue jusqu'à la guérison clinique, avec traitement d'entretien par la suite. L'absence de contre-indications, la possibilité de l'employer comme thérapeutique de complément, la fréquence des résultats favorables, en font un curatif, ou tout au moins un excellent tonique.

8° Le chlorhydrate de choline facilite la cure d'engraissement.

9° Le chlorhydrate de choline a abaissé la mortalité de la fièvre bilieuse hémoglobinurique de 25 à 10 %.

10° Le chlorhydrate de choline prévient les réactions anaphylactiques de la sérothérapie.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Bordeaux, le 1er juillet 1948.
Le Doyen :
R. DUPERIE.

Vu, bon à imprimer,
Le Président,
R. de GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer.
Bordeaux, le 3 juillet 1948.
Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD. — C.R. *Acad. Sc.* 28 août 1935.

AIMES, ESTOR et TOBOROVITCH. — Le ch. de ch. et les Tuber. extr. *Concours Médical* 25-1-1931.

ANDREONI. — Le ch. de Ch. dans le trait. de la tub. pulm. *Gazette Méd. Iran.* N° 22 (1931).

AUBRY, OLIVIER et OUMIKOV. — Iomis. auric. des sels de choline. *Presse Méd.* 29-6-1938.

BETHOUX. .. Etude du terrain dans la tub. chronique. *Presse Méd.* N° 15 p. 285 (1936).

BLANC. — Le cholestérol. *Thèse Marseille* 1931.

BLOCH et SOBOTKA. — J. Biol. Chem. T. 124 (1938).

BUGNARD. — La régulation de la cholestérolémie. *Thèse Toulouse* (1929).

L. BUGNARD et SOULA. — Le cholestérol. *P. Méd.* N° 76 (1931).

BUISSON. — Défense de l'org. par la cholestérine. *Thèse Nancy* 1933.

CAMARA. — *R. de Méd. Milit.* Rio-de-Janeiro N° 2 (1932).

CARAMAOUAS. — Cont. à l'étude des var. path. du chol. *Thèse Marseille* 1933.

CARLES et LEURET. — Trait. des tub. par le ch. de ch. *B. Acad. Méd.* N° 7 et *B. Gen. Thérap.* Mai 1930 p. 193. — 21me Congrès de Méd. Liège 23-27 Septembre 1930. — *J. Méd. Franc.* Septembre 1930 p. 916. — *Progrès Méd.* 30 Octobre 1930 — *B. Acad. Méd.* N° 5 (3 février 1931). — *Union Pharmaceutique* 15 Mars 1931.

CASTAIGNE. — La complexité de l'interp. de la cholest. en clinique. Num. *J. Méd. F.* N° 2 Février 1935.

N.S. CHAUX. — De la fièvre biliaire hémog. *Thèse Paris* 1933.

CHAUFFARD. — Les comp. cholesteiniques du diabète. *Progrès Médical* N° 37 année 1935.

COMBEMALE et BRETON. — *Echo Méd. Nord.* 27 Septembre 1930.

COOK et DOODS. — *Nature tome* 131; 1923.

COOK et HASLEWOOD. — *J. Soc. Chem. Ind. T.* 52 1933.

DEFAYE. — *Thèse Bordeaux* 1912. G. Bibliographie.

DESCAVEAUX. — *Thèse Bordeaux* 1943. Lupus tuberculeux.

ECK et DESBORDES. — Taux de la cholestérolémie chez le vieillard. *C.R. Soc. Biol.* 1934 t. 3.

GAUTRELET. — *B.S. Chim. Biol.* p. 449 (1936).

Al. GRAUPEAUD. — Cont. à l'étude analyt. de la Choles. *Thèse Bordeaux* 1935.

GRIGAUT. — Le cholestérol. *Thèse Pharmacie* 1926.

GUCCENHEIM. — Les amines biol. Baillère 1934.

HAMET. — *C.R. Soc.* 1934 p. 142.

JALEF. — Le ch. de ch. en thérap. *Thèse Paris* 1932. Cf. Bibliographie.

LAROCHE et GRIGAUT. — *Soc. Th. T.* 39 p. 225 (1934).

LEIBOVICI. — Contrib. à l'étude de la cholest. dans les diat. arthritiques. *Thèse Strasbourg* 1933.

LEREBOULLET, DONATO et DAVID. — Le taux de la cholest. dans les

E. LEURET et VITIE. — Le taux du chol. des tub. pulm. *S. Biol. Bordeaux* 1930.

F. LEURET. — Titres et travaux scientif. Bordeaux 1933.

F. LEURET et DUTRENIT. — Le cholestérol. Bayer 1934.

F. LEURET et PERY. — Essai de Trait. tub. par le ch. de ch. *J. de Méd.* Bord. 28 Février et 10 Mars 1930.

A. LUMIERE et R.H. GRANDE. — L'action protec. du chol. contre les chocs. *Avenir Méd.* 28-12-1931 — Effets protect. contre les hemol. *C.R. Soc. Bio. T.* 54 p. 205 (1930).

P. MAURIAC. — *C.R. Soc. Bio.* 1934 T. 76. Les variations de la cholest. et leur signif. — Liège Médical 1934.

V. MERLATTI. — Le ch. de ch. dans la thérapie de la tub. *Gaz. Méd.* Lombardo T. 90 N° 4 (1931).

S. MINOVICI. — Contribution à l'étude du chol. au point de vue ch. et phy. *B. Soc. Chim. Bio.* T. 9 N° 10.

MONNIER. — *Marseille Médical I*, 25 Janvier 1932.

PARHON. — Hyperch. de la vieillesse. *C.R. Soc.* Bio. 1923 p. 231.

POLUX. — Le cholestérol. *Thèse Nancy* 1931.

DE RAYMOND. — *B. Soc. Méd. Chir. Ind.* N° 6 (1932).

SALOMON et de POTTER. — La cholest. de la grossesse. *An. de Méd.* Juin 1936 p. 587.

J. TANAKE. — Opposition adrénaline-choline. *Fol. Pharm.* jap. Tome 8 H 1929.

TABELLO. — Consid. sur le ch. de ch. *Thèse Bordeaux* 1931.

L. TIXIER et ECK. — La signification de la cholest. *Soc. Méd. Hôp. Paris* 6 Juillet 1934.

VILLARET, JUSTIN BESANCON, CACHERA. — *P. Méd.* N° 18 (1930).

VINCENT. — Cholestérolémie chez les vieillard. *Th. Lyon* 1934.